

Especialización en Economía y Gestión de la Salud

Trabajo Final de Especialización

Autor: Domingo Carriqui

**COSTO EFECTIVIDAD DE UN PROGRAMA DEL CRIBADO
DEL CANCER COLORRECTAL EN EL GERONTE, A FIN DE
REDUCIR LA MORBIMORTALIDAD DE LA CIRUGIA**

2003

Citar como: Carriqui, D. (2003). Costo Efectividad de un Programa del cribado del cancer colorrectal en el geronte, a fin de reducir la morbilidad de la cirugía. [Trabajo Final de Especialización, Universidad ISALUD]. RID ISALUD.

INSTITUTO
UNIVERSITARIO
ISALUD

**TRABAJO DE ESPECIALIZACIÓN EN ECONOMÍA Y GESTIÓN
DE LA SALUD**

CENTRO DE DOCUMENTACION
FUNDACION ISALUD

**COSTO EFECTIVIDAD DE UN PROGRAMA DE CRIBADO
DEL CÁNCER COLORRECTAL EN EL GERONTE
A FIN DE REDUCIR LA MORBIMORTALIDAD DE LA CIRUGÍA.**

DOMINGO PEDRO CARRIQUIRI

2003

T.F 29
8984

Nº de Inventario:
Signatura Topog.:

PALABRAS CLAVE

[Costo efectividad]

[Cribado carcinoma colorrectal]

[Cirugía y mortalidad carcinoma colorrectal]

INDICE

1.	INTRODUCCIÓN	4
2.	DESARROLLO DEL TEMA	7
2.1	El carcinoma colorrectal en Argentina: Estadísticas. Incidencias y mortalidad	7
2.2	Historia natural del carcinoma colorrectal	9
2.3	Factores de riesgo ambientales y grupos de riesgo del carcinoma colorrectal. Prevención primaria. Quimioprevención	11
2.4	Prevención secundaria:	14
2.4.1.	Requisitos a cumplir para que una enfermedad justifique un programa de prevención secundaria	15
2.4.2.	El examen rectal digital	16
2.4.3.	Examen de sangre oculta en materia fecal	16
2.4.3.1.	Fundamentos y parámetros de validez de la sangre oculta en materia fecal	16
2.4.3.2.	Estudios de cribado del carcinoma colorrectal con sangre oculta en materia fecal	18
2.4.4.	Rectosigmoideoscopia y Colonofibroscopia	19
2.4.5.	Esquemas de cribado sugeridos por diferentes entidades científicas	20
2.5.	Casuística y costos de internación en cirugía programada y de urgencia	22
2.6.	Plano costo-efectividad. Marco teórico	24
3.	PROPUESTA	
	Programa de cribado propuesto para la detección temprana del carcinoma colorrectal en el geronte a fin de reducir la morbilidad de la cirugía	27
3.1.	Programa y costos. Población estimada que efectuará el programa	27
3.2.	Sensibilidad y especificidad de las pruebas para determinación de sangre oculta en materia fecal	27
3.3.	Resultados esperables de la cirugía para una cápita de 100.000 afiliados con un cumplimiento mínimo estimado del 60% y un máximo del 75% y una sensibilidad para la detección de sangre oculta en materia fecal del 92.2%. Evaluación de los costos y beneficios del cribado (vidas salvadas). Indicador de eficiencia económica para cada una de las opciones	28
4.	CONCLUSIONES	30
5.	BIBLIOGRAFIA	31

1. INTRODUCCIÓN

En el mundo occidental el cáncer colorrectal (CCR) es la segunda causa de muerte por tumor maligno después del cáncer de pulmón en el hombre y el de mama en la mujer. En 2002 en los EE.UU. se produjeron aproximadamente 148.300 nuevos casos y más de 56.600 muertes. En Inglaterra fallecen anualmente cerca de 15.000 pacientes a causa de esta enfermedad ^{17'18,68.}

La incidencia es discretamente mayor en el sexo masculino. En EE.UU. en los hombres hispanos ronda el 41,8 por cien mil y por año y alcanza al 68,3 por cien mil en los afroamericanos. Por su parte, en el sexo femenino, en las hispanas llega al 29,4 por cien mil y por año y en las afroamericanas al 55,6 por cien mil La probabilidad de desarrollar un CCR a través de toda la vida es de un 6 % en los americanos. La incidencia en los EE.UU. está disminuyendo en los últimos años a razón de un 2,1 % anual y es consecuencia directa de las campañas de prevención y avances en la detección y el tratamiento ^{95'96.}

Tasas de cáncer de colon por edad en ancianos cada 100.000 personas

cuadro 1

Edad	Hombres	Mujeres
65-69	243,9	155,5
70- 74	320,5	226,9
75- 79	411,3	293,6
80- 84	463,5	365,5
85	497,6	391,5

Fuente: Shapira M¹⁰⁷

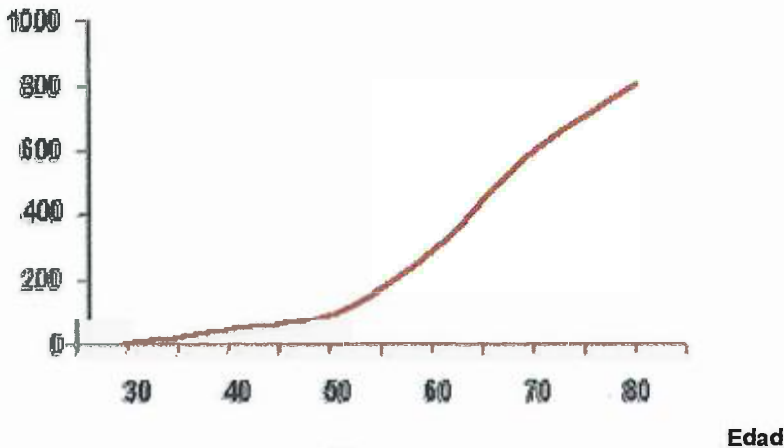
El 90 % de los casos se diagnostican en enfermos que superan los 50 años de edad. Más de la mitad de los cánceres se desarrollan en pacientes mayores de 65 años. En este grupo etario la incidencia alcanza cifras que van del 155 al 497 por cien mil (Cuadro 1).

En el paciente geronte el CCR es la segunda causa de muerte después de las enfermedades cardiovasculares, y el 65 % de los pacientes se presenta con enfermedad avanzada cuando se establece el diagnóstico. La supervivencia a 5 años en enfermedad localizada es de alrededor del 90 %; por el contrario si se encuentra en etapa regional baja al 60 %, y si tiene metástasis a distancia es de tan sólo el 5 %. (Cuadro 2)

La historia natural de la enfermedad demuestra que muchos tumores están precedidos de lesiones premalignas y su progresión resulta en que se desarrollan lentamente durante varios años, hecho que otorga una oportunidad inmejorable para interceder en su evolución y lograr, así, una detección precoz y un tratamiento curativo.^{40,57,78'85}

Casos de Cáncer Colorrectal (x 100.000Habitantes)

gráfico 1



fuelle: Gualdrini U ¹⁰³

En el grupo de trabajo desarrollado en el Servicio de Cirugía General de Antártida Hospital Privado hemos evaluado los resultados del postoperatorio inmediato en el CCR en pacientes que tenían o superaban los 70 años desde enero de 1996 a enero de 2000²¹. Se acotó la investigación clínica a este grupo etario, pese a que la cápita incluía a otros afiliados de menor edad, en razón de considerar geronte a aquellos que inician o superan la octava década de la vida; ya que existo consenso que es a partir de allí que comienza a acelerarse el deterioro biológico en el ser humano El análisis demostró que la morbilidad alcanzó el 16 % y la mortalidad el 1,78 % cuando se operaron 112 pacientes en condiciones electivas. Por el contrario cuando la intervención se

Frecuencia al diagnóstico habitual y supervivencia a 5 años de acuerdo al Estadio de Dukes modificado

cuadro2

Estadio de Dukes (modificado)	Definición	Frecuencia al diagnóstico	Superviven- cia a 5 años
A	Cáncer localizado a la pared intestinal	11 %	83 %
B	Cáncer que atraviesa la pared intestinal	35 %	64 %
C	Cáncer que involucra ganglios linfáticos	26 %	38 %
D	Cáncer con metástasis a distancia	29 %	3 %

Fuente: Comité Nacional de Screening. Servicio Nacional de salud (Reino Unido)⁹⁸

llevó a cabo de urgencia, en general por complicación del tumor maligno, la morbilidad llegó al 30 % y la letalidad al 19,8 % en 101 casos. Las conclusiones señalan que las formas clínicas de presentación del tumor y las enfermedades concomitantes influyeron directamente en la morbimortalidad. Con el objeto de lograr una mejora en los resultados del tratamiento quirúrgico consideramos que deben operarse los pacientes en un estadio precoz de la enfermedad y en condiciones electivas. Para poder concretar esta meta proponemos en este trabajo la implementación de un programa de screening del CCR, así como la evaluación del costo-efectividad del mismo.

Constituyen objetivos generales de la presente investigación el contribuir a la toma de decisiones en la Medicina Basada en la evidencia clínica. Un aspecto que nos preocupa a los especialistas médicos es la infrecuente comunicación de ensayos clínicos que analicen su comportamiento terapéutico en ancianos (aquellos de 70 o más años), ya que es sabido que ello constituye, entre otras, una tarea con multitud de implicancias éticas.

Asimismo es un objetivo específico de este trabajo evaluar, mediante un programa de cribado la detección precoz del carcinoma colorrectal en el geronte, así como su costo efectividad, objetivando el descenso de la mortalidad en la cirugía de urgencia, que hasta el presente se encuentra casi en el 20 %, cifra que debe ser revertida pues supera con holgura lo deseable; y se halla muy alejada del 2 % de letalidad en cirugía electiva.

Atento a los objetivos explicitados el propósito de esta investigación es analizar la costo efectividad de un programa de cribado del CCR en el geronte, mediante la detección de sangre oculta en materia fecal, a fin de reducir la morbimortalidad de la cirugía en un período de un año. Para ello nos basaremos en la experiencia clínico quirúrgica llevada a cabo en la patología en cuestión en una población capitada por el PAMI, que fue asistida durante el período 1996/2000 en el Hospital Privado Antártida y en la cual el 64 % del total de los 60.000 afiliados tenían o superaban los 70 años de vida ($n = 38.400$).

2. DESARROLLO DEL TEMA

2.1. El carcinoma colorrectal en Argentina. Estadísticas. Incidencias y mortalidad.

Los datos de incidencia en Argentina publicados en 1990 por la Organización Mundial de la Salud ubican al cáncer colorrectal en el tercer lugar luego del cáncer de mama y de pulmón⁹². No hay datos nacionales actuales de incidencia, salvo en algunas regiones del País que tienen un Registro (Ej.: Pcia.Buenos Aires), por lo tanto solo puede inferirse la importancia del problema a través de los datos de mortalidad. En la provincia de Buenos Aires se diagnostican alrededor de 5300 casos de CCR cada año, lo que implica una tasa de incidencia de 37 pacientes nuevos anualmente cada 100000 personas¹⁰⁶.-

Los datos nacionales de mortalidad por cáncer muestran:

Año 1998

- Población total: 36.124.931
- Defunciones totales: 280.180 - Defunciones por cáncer: 52.845 (19%)
- Defunciones por cáncer colorrectal: 5.319 - 94.1% en población de 50 o más años
- HOMBRES: 2785 (52,34%) MUJERES: 2534 (47,65%)

MORTALIDAD POR CANCER AÑO 1998

(toda la población) % por tipo de cáncer

cuadro 3

CANCER DE PULMON	16.0%
CANCER COLORRECTAL	10.0%
CANCER DE MAMA	9.4%
LEUCEMIAS Y LINFOMAS	7.1%
CANCER DE PROSTATA	6.6%
CANCER DE ESTOMAGO	5.6%

Fuente Ministerio de Salud⁹⁴

Como se observa en los datos precedentes (año 1998), analizando toda la población nacional, el cáncer colorrectal es la segunda causa de muerte por tumores malignos luego del cáncer de pulmón y es responsable de alrededor de 5300 muertes anuales lo que equivale aproximadamente al 10% de todas las muertes por cáncer.

En nuestro País, tal como se observa en todas las estadísticas mundiales, el cáncer colorrectal afecta a hombres y mujeres en forma casi similar con una ligera mayor prevalencia en los hombres. Si se observa la frecuencia relativa de los diferentes cánceres tomando ambos sexos por separado se observa que en el hombre el cáncer colorrectal se ubica en el tercer lugar luego del cáncer de pulmón y de próstata mientras que en la mujer ocupa el segundo lugar luego del cáncer de mama (cuadro 4).

2. DESARROLLO DEL TEMA

2.1. El carcinoma colorrectal en Argentina. Estadísticas. Incidencias y mortalidad.

Los datos de incidencia en Argentina publicados en 1990 por la Organización Mundial de la Salud ubican al cáncer colorrectal en el tercer lugar luego del cáncer de mama y de pulmón⁹². No hay datos nacionales actuales de incidencia, salvo en algunas regiones del País que tienen un Registro (Ej.: Pcia.Buenos Aires), por lo tanto solo puede inferirse la importancia del problema a través de los datos de mortalidad. En la provincia de Buenos Aires se diagnostican alrededor de 5300 casos de CCR cada año, lo que implica una tasa de incidencia de 37 pacientes nuevos anualmente cada 100000 personas¹⁰⁶.-

Los datos nacionales de mortalidad por cáncer muestran:

Año 1998

- Población total: 36.124.931
- Defunciones totales: 280.180 - Defunciones por cáncer: 52.845 (19%)
- Defunciones por cáncer colorrectal: 5.319 - 94.1% en población de 50 o más años
- HOMBRES: 2785 (52,34%) MUJERES: 2534 (47,65%)

MORTALIDAD POR CANCER AÑO 1998

(toda la población) % por tipo de cáncer

cuadro 3

CANCER DE PULMON	16.0%
CANCER COLORRECTAL	10.0%
CANCER DE MAMA	9.4%
LEUCEMIAS Y LINFOMAS	7.1%
CANCER DE PROSTATA	6.6%
CANCER DE ESTOMAGO	5.6%

Fuente Ministerio de Salud⁹⁴

Como se observa en los datos precedentes (año 1998), analizando toda la población nacional, el cáncer colorrectal es la segunda causa de muerte por tumores malignos luego del cáncer de pulmón y es responsable de alrededor de 5300 muertes anuales lo que equivale aproximadamente al 10% de todas las muertes por cáncer.

En nuestro País, tal como se observa en todas las estadísticas mundiales, el cáncer colorrectal afecta a hombres y mujeres en forma casi similar con una ligera mayor prevalencia en los hombres. Si se observa la frecuencia relativa de los diferentes cánceres tomando ambos sexos por separado se observa que en el hombre el cáncer colorrectal se ubica en el tercer lugar luego del cáncer de pulmón y de próstata mientras que en la mujer ocupa el segundo lugar luego del cáncer de mama (cuadro 4).

ARGENTINA - MORTALIDAD POR CANCER - AÑO 1998

Totales por sexo y % de acuerdo al tipo de tumor

cuadro4

HOMBRES:	TOTAL: 28.945	MUJERES:	TOTAL: 23.900
CA. DE PULMON	23.2%	CA. DE MAMA	20.8%
CA. DE PRÓSTATA	12.1%	CA COLORRECTAL	10.6%
CA. COLORRECTAL	9.6%	CA. DE UTERO	9.9%
LEUCEMIAS Y LINFOMAS	7.2%	CA. DE PULMON	7.3%
CA. DE ESTOMAGO	6.6%	LEUCEMIAS Y LINFOMAS	7.0%
CA. DE PANCREAS	5.1%	CA. DE PÁNCREAS	6.1%

Fuente: Ministerio de Salud⁹⁴

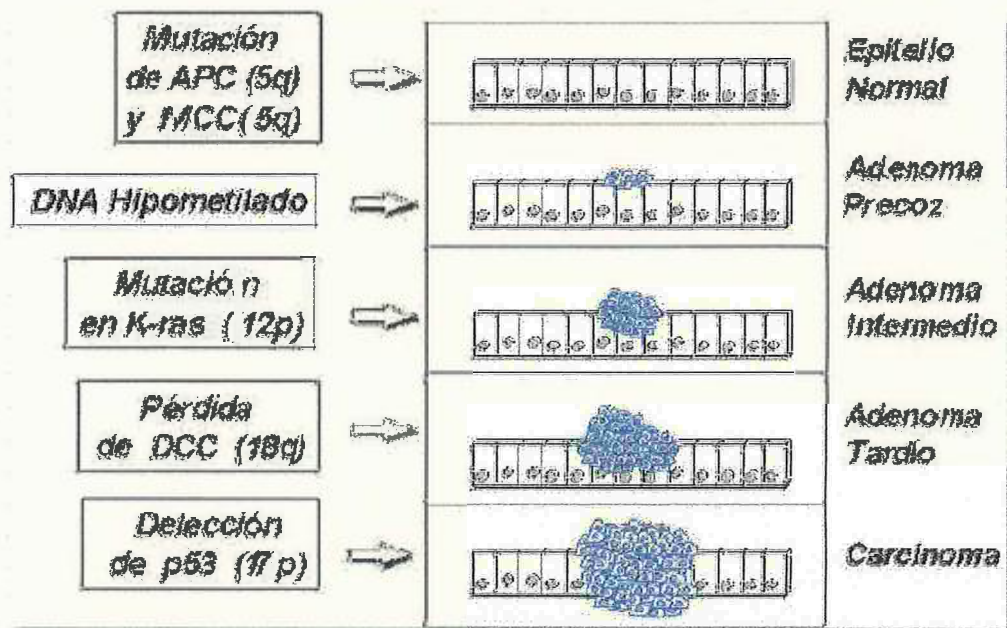
Alrededor del 90% de los cánceres colorrectales se desarrollan en personas de más de 50 años de edad con un pico de incidencia entre los 65 años y los 75 años. En el momento del diagnóstico habitual el 65% de los pacientes presenta enfermedad avanzada localmente o a distancia y la sobrevida global a 5 años se ubica entre el 50% y el 60%. El pronóstico varía radicalmente de acuerdo al estadio tumoral y cuando el diagnóstico es temprano (situación poco frecuente) la sobrevida se eleva al 80% en el cáncer del recto y al 90% en el cáncer de colon.

2.2. Historia natural del cáncer colorrectal

Estudios genéticos, experimentales y epidemiológicos sugieren que el cáncer colorrectal resulta de la compleja interacción entre una susceptibilidad genética y distintos factores biológicos y ambientales. Más del 90% de los cánceres colorrectales están precedidos por lesiones premalignas (adenomas) y su progresión resulta un proceso en etapas, con alteraciones en genes supresores y oncogenes desarrollado lentamente durante varios años. En el 80 % de los casos la primer mutación somática se produce en el gen APC en el cromosoma 5 (gen responsable de la mutación en la Poliposis Adenomatosa Familiar), luego, mutaciones en el K-ras, p53 (no siempre necesariamente en ese orden) y otras alteraciones llevan a la aparición del cáncer^{1,16,57}. En el 20 % de los casos la mutación inicial se produce en los llamados "genes reparadores" que fallan así en su función de reparar los errores de replicación del ADN haciendo más susceptible a la célula a mutaciones debidas a factores ambientales. Los pólipos adenomatosos representan el 70 % de los pólipos diagnosticados y se estima una incidencia a través de toda la vida de un 20 % mientras que la probabilidad de padecer un cáncer colorrectal es 1/18 (5-6 %) ^{12,91}. La mayoría de los pólipos que se diagnostican tienen menos de 1cm. y solo el 3.3 % se consideran "pólipos avanzados": lesiones mayores a 1 cm., presencia de displasia de alto grado o mayoría de componente vellosa en la histología⁸⁹. El pico de incidencia de los pólipos colorrectales se ubica entre los 55 y los 65 años de edad mientras que para el cáncer colorrectal entre los 65 y 75 años. La probabilidad de progresión de estos pólipos a cáncer se calcula en 2.5 pólipos cada 1000 por año. En el caso de los pólipos de 1cm. se estima que aproximadamente solo el 10 % de los mismos progresa a cáncer en 10 años¹².

Progresión tumoral del carcinoma colorrectal

cuadro 5



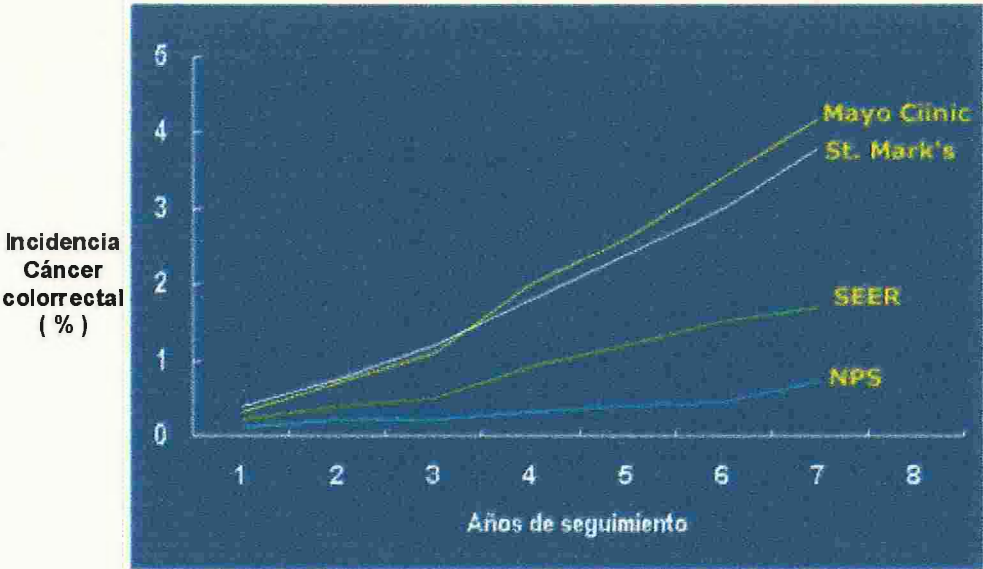
Fuente: Fearon y Vogelstein²⁵

Los estudios realizados permiten señalar que la secuencia adenoma-carcinoma para pólipos adenomatosos de menos de 1 cm. es de alrededor de 10-15 años mientras que para los pólipos mayores de 1 cm., tomando en cuenta además las variantes histológicas, se calcula en 5.5 años y resulta extremadamente raro que un pólipo de estas características progrese a cáncer antes de los 3 años. El 90 % de los pólipos colorrectales son extirpables mediante colonoscopia, razón por

la cual este estudio endoscópico resulta el método más poderoso para disminuir la incidencia del cáncer colorrectal^{23,41}. Esto se demostró en el estudio nacional de pólipos en EEUU¹⁰² (**NPS**) donde se realizó el seguimiento durante más de 8 años a pacientes que habían sido sometidos a polipectomías endoscópicas y se comparó la incidencia de cáncer colorrectal de dicha población con los datos epidemiológicos de EEUU (**SEER**) y las series de 2 reconocidas instituciones, la Clínica Mayo (EEUU) y el Hospital St. Mark's de Londres- Reino Unido (Gráfico 2). En este gráfico se observa la notable disminución de la incidencia de cáncer colorrectal en aquellos pacientes a los cuales se les habían resecado adenomas colorrectales y fueron sometidos a vigilancia posterior

Incidencia del Cáncer colorrectal

gráfico2



Fuente: Gualdrini U¹⁰³

La incidencia relativa de los diferentes tumores colorrectales, según del tipo clínico de carcinoma colorrectal demuestra que el 80 % son esporádicos, es decir se desarrollan en personas que no presentan factores de riesgo incrementados, el 10 % son familiares, un 7 % hereditarios (S.Lynch 6 %, poliposis adenomatosa familiar 1 %) y un 2 % secundarios a enfermedades inflamatorias intestinales.

2.3. Factores de riesgo ambientales y grupos de riesgo del carcinoma colorrectal. Prevención primaria. Quimioprevención.

Factores de riesgo ambientales y grupos de riesgo del cáncer colorrectal

Los factores de riesgo son aquellos que aumentan la probabilidad de desarrollar un cáncer colorrectal por encima de los porcentajes habituales observados en la población general.

Los factores señalados son ^{2,3,5,7,14,24,25,31,37,39,43,44,46,47,61,64,66,73}

1. Edad mayor de 50 años.
2. Dieta pobre en fibras, calcio y vitaminas (A, D y E) y rica en grasas, proteínas, calorías y ácidos biliares.
3. Tabaco.
4. Ingesta alcohólica.
5. Sedentarismo y exceso de peso.
6. Pólipos colorrectales, especialmente los adenomas.
7. Enfermedad inflamatoria intestinal (rectocolitis ulcerosa inespecífica, enfermedad de Crohn).
8. Antecedente personal de cáncer colorrectal, mama, útero, u ovario.
9. Historia familiar de cáncer colorrectal o poliposis adenomatosa familiar (PAF), S. Gardner, S. Turcot (más de 100 adenomas), S. Muir (adenomas dispersos), S. Peutz-Jeghers, poliposis juvenil familiar, cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (HNPCC, S. Lynch) , cáncer colónico familiar).

El 90% de los cánceres colorrectales se presentan en personas mayores de 50 años con un pico de incidencia a los 75 años, razón por la cual las campañas de screening se inician a los 50 años de edad en la población general (sin factores de riesgo asociados).

Se observó que la incidencia de cáncer colorrectal es más alta en las poblaciones con dietas hipercalóricas e hipergrasas ^{14,39,64} y más baja en aquellas con una adecuada ingesta de fibras, calcio, vitaminas A y D y antioxidantes como las vitaminas E y C ^{3,14,73,78}.

El efecto protector de la fibra ^{2,3,24,26}, calcio y vitaminas A, D y B₆ ^{7,46,51} se produciría por inhibición en la carcinogénesis colónica a través de distintos mecanismos ^{7,46}. Las fibras protegen contra el CCR por diversos mecanismos: aumento del volumen fecal y del tránsito intestinal que además disminuyen la concentración de carcinógenos potenciales (ácidos biliares) en las heces ^{3,7,66}.

Los antioxidantes actuarían modulando sustancias carcinogénicas y el calcio inhibiendo la replicación y el crecimiento tumoral ¹⁴.

Una concentración elevada de ácidos biliares en el colon, generalmente relacionada con una ingesta excesiva de grasas, ha sido señalada como un factor de riesgo que estimularía la génesis tumoral a través de los productos de su degradación por la flora bacteriana colónica ⁶⁶.

La actividad física moderada practicada en forma regular varios días en la semana ha sido asociada a un menor riesgo de cáncer colorrectal y por el contrario el exceso de peso y el sedentarismo han sido señalados como factores de riesgo ^{32,41,86}.

La ingesta de alcohol se asoció en cinco trabajos con una mayor frecuencia de adenomas colorrectales y se ha sugerido una acción estimulante del alcohol en la secuencia adenoma-carcinoma ^{6,14}.

Numerosos estudios controlados relatan un riesgo elevado de adenomas en fumadores como así también una mayor tasa de recurrencia post-polipectomía, sin embargo una comunicación reciente no demostró asociación entre el cigarrillo y la aparición de adenomas colorrectales ^{7,14}.

Si bien alteraciones genéticas hereditarias o adquiridas son los mecanismos subyacentes en la carcinogénesis colorrectal, interacciones genético-ambientales parecen esenciales para el desarrollo de muchos cánceres colorrectales. Estudios epidemiológicos e investigaciones en poblaciones emigradas muestran una tasa de mortalidad 20 veces mayor en algunos países del mundo con respecto a otros responsabilizando este hecho a factores ambientales, especialmente la dieta. Las poblaciones con mayor riesgo son: EEUU, Canadá, Europa occidental, Argentina, Uruguay, Nueva Zelanda y Australia donde la dieta se caracteriza por ser rica en carnes rojas y contenido graso y pobre en vegetales, frutas y fibra. Aquellos individuos que migraron de áreas de menor incidencia a otras de mayor incidencia (como los japoneses que emigraron a Hawai y California) a medida que incorporaron dietas occidentales elevaron su riesgo a la tasa del lugar donde migraron en una o dos generaciones^{17,18,88}. En el último año se publicaron algunos trabajos que cuestionan el efecto beneficioso de una dieta rica en fibras en la prevención de adenomas y del cáncer colorrectal, sin embargo restan estudios poblacionales de mayor envergadura para confirmar esta observación^{37,60}. El cuestionamiento hacia estos estudios es que la población incluida en los mismos (pacientes con pólipos previos) no sería representativa de la población general.

Prevención Primaria:

La prevención primaria trata de identificar factores genéticos, biológicos y ambientales que intervienen en la etiopatogenia de la afección^{28,40}.

Las recomendaciones para la prevención primaria del CCR están fundadas en la dieta y el estilo de vida^{28,31,39,44,67}.

Recomendaciones en la dieta:

1. Limitar ingesta de grasas al 25-30% de las calorías.
2. Consumir preferentemente grasas monoinsaturadas (aceite de oliva) y poliinsaturadas (aceite de pescado). Disminuir el consumo de carnes rojas y aumentar el de pescado y pollo.
3. Ingesta calórica adecuada.
4. Incrementar la cantidad y calidad de vegetales y frutas (5 porciones /día). Consumir vegetales, especialmente del género Brassica (coliflor, brócoli, coles).
5. Ingerir 20-30 gramos de fibra por día, en forma de cereales y pan integral.
6. Incrementar la ingesta de productos con calcio. Considerar suplemento dietario diario de carbonato de calcio.

Recomendaciones en el estilo de vida:

1. Mantenimiento de un adecuado peso corporal.
2. Ejercicio físico regular diario o varias veces por semana.
3. Evitar el tabaco.
4. Reducir la ingesta alcohólica.

Quimioprevención

Se denomina quimioprevención al uso de determinados componentes químicos que previenen, inhiben o revierten la carcinogénesis en el cáncer colorrectal. Esta estrategia puede realizarse cuando el proceso de carcinogénesis es suficientemente prolongado, como ocurre en el cáncer colorrectal, y su progresión en etapas¹⁵.

Diferentes estudios epidemiológicos y en animales sugirieron diferentes elementos como protectivos: vitaminas antioxidantes (A, E y C)^{14,61}, ácido fólico^{43,47,49}, Vitamina D y calcio⁵¹, selenio¹⁴, Antiinflamatorios no esteroideos^{59,65} y terapia sustitutiva estrogénica en la mujer menopáusica. En muchos casos los estudios realizados fueron contradictorios o no concluyentes por lo tanto la recomendación de incorporar determinados elementos presuntamente protectores

no puede efectuarse hasta demostrar su real beneficio. Estudios multicéntricos fallaron en demostrar el beneficio de la administración de vitaminas antioxidantes (A, E y C) y mostraron un modesto efecto protector con la administración de carbonato de calcio⁷. Tanto el ácido fólico como el selenio que en algunos trabajos se señalan como factores protectivos, deben ser convalidados por estudios poblacionales amplios antes de recomendar su uso.

Numerosos estudios retrospectivos señalan un efecto preventivo con reducción de la incidencia de cáncer colorrectal entre el 30% y el 40% en los pacientes que ingirieron aspirina regularmente^{8,56,72}. El único estudio prospectivo y randomizado llevado a cabo en EEUU no confirmó dichos hallazgos⁸³.

En los últimos años se publicaron numerosos trabajos en pacientes con adenomas colorrectales y poliposis adenomatosa familiar que demuestran el beneficio de la quimioprevención con Antiinflamatorios inhibidores de la ciclooxigenasa 2 en la aparición, desarrollo y disminución del tamaño de los pólipos. Esta enzima que interviene en la síntesis de prostaglandinas se halla aumentada en los portadores de cáncer colorrectal interviniendo en la secuencia adenoma-carcinoma estimulando la angiogénesis tumoral e inhibiendo la apoptosis^{34,35,80}.

Resta aún determinar su utilidad en la población general o solo en grupos de riesgo y las dosis efectivas balanceando los eventuales beneficios con los potenciales riesgos de una ingesta crónica de AINE en especial sobre la mucosa gastroduodenal. Por lo tanto no puede ser recomendado su uso de manera indiscriminada y solo su administración en protocolos de estudio.

Estudios epidemiológicos retrospectivos observaron una reducción del riesgo de cáncer colorrectal en mujeres cuando se instituye reemplazo hormonal estrogénico en la posmenopausia. Este efecto protector es modesto, requiere un uso prolongado para observar los beneficios y antes de generalizar su indicación se deben analizar los riesgos que esta terapéutica puede acarrear en cada paciente³³.

2.4. Prevención secundaria

La prevención secundaria identifica lesiones preneoplásicas y neoplásicas tempranas existentes, sintomáticas y asintomáticas para mejorar los resultados terapéuticos.

La detección temprana del CCR y la resección de los adenomas son las estrategias que permiten disminuir la mortalidad y la incidencia de la enfermedad.

Para la prevención secundaria se deben establecer pautas que contemplen situaciones individuales de acuerdo al riesgo relativo de cada individuo y pautas masivas a desarrollar en la población general.

Limitar la investigación a los grupos de alto riesgo nos hará dejar fuera de la posibilidad de diagnóstico precoz a los cánceres colorrectales esporádicos (75 %) y por lo tanto el impacto en la reducción de la mortalidad será escaso^{10,52}.

Sensibilidad y complicaciones de los métodos de estudio colónicos

cuadro 6

	Colonoscopia	CEDC	FRSC	CEDC/FRSC
Sensibilidad	95-97%	84%	96% (colon Distal)	98%
Morbilidad:				
Perforación	0.1%	0.03%	0.015%	0.045%
Hemorragia	0.3%			
Winawer y col. 1999				

CEDC: colon por enema con doble contraste; FRSC: fibrorrectosigmoideoscopia.
Fuente: Winawer y col.⁸⁸

Los estudios para la investigación del cáncer colorrectal han demostrado alta sensibilidad en el diagnóstico de lesiones tempranas e índices de complicación variables (cuadro 6)

La Colonoscopia tiene una sensibilidad del 95 al 97%, cifra similar a la fibrorrectosigmoideoscopia (FRSC) para el colon distal, y el Colon por enema con doble contraste (CEDC) alrededor del 84%^{9,90}. Cuando al CEDC se asocia una FRSC la sensibilidad se eleva al 98%. año No debe olvidarse la morbilidad de los procedimientos diagnósticos invasivos lo que se objetiva en la tabla 8 , así como la mortalidad de la colonoscopia que se halla en el 5 por 100000^{5,9,19,23,58}.

Otro hecho que permite justificar la estrategia de investigación en la población general son los resultados de las campañas mediante Test de sangre oculta en materia fecal anual o bienal realizados en EEUU y Europa que redujeron la mortalidad por cáncer colorrectal entre el 15% y el 33%^{19,29,36,42,54}.

En esos mismos estudios, se comprobó que la población sometida a investigación tuvo una mayor incidencia de estadios tempranos (Dukes A) con respecto a los grupos control, una disminución del número de intervenciones quirúrgicas de urgencia y de ostomías y una menor incidencia de estadios avanzados (Dukes C y D)^{45,46}.

Los estudios de costo-efectividad efectuados en EEUU y Reino Unido demuestran que la detección del cáncer colorrectal a través del SOMF es altamente costo-efectiva, incluso superior a la llevada a cabo en el cáncer de mama mediante mamografía^{50,75,81}.

Todas las estrategias de investigación, aún la colonoscopia cada 10 años, son consideradas costo-efectivas ya que su costo se ubica entre 15.000 y 25.000 dólares por año de vida salvada^{27,50,74,80}.

La asociación del examen de SOMF anual con fibrorrectosigmoideoscopia flexible cada 5 años ha sido considerada como la estrategia más costo efectiva para la investigación del cáncer colorrectal en la población general por la Agencia para la Investigación y Calidad en el Cuidado de la Salud (EEUU) en el año 2000^{33,36,45,52}. Para Frazier²⁷ la estrategia más efectiva, para los hombres de raza blanca, es el examen de sangre oculta en materia fecal rehidratada una vez por año, más sigmoideoscopia; seguido de colonofibroscopia si se encontraba un pólipo de bajo o alto riesgo, cada 5 años, desde los 50 hasta los 85 años. Esto le permitió una reducción del 60% de la incidencia del cáncer y del 80% de la mortalidad por CCR comparado con la estrategia de no efectuar el screening, observando una ratio costo efectividad incremental de 92.900 dólares por año de vida ganado.

La FRSC, cuya eficacia en la reducción del cáncer colorrectal fue demostrada por estudios caso-control, es de fácil realización, con escasos riesgos y complicaciones, bien tolerada y debe ser siempre acompañada por un control mediante el tacto rectal^{2,3}.

Por lo tanto la realización de un examen proctológico completo cada 5 años sería una estrategia para complementar con el test de sangre oculta en materia fecal anual.

2.4.1 Requisitos a cumplir para que una enfermedad justifique un programa de prevención secundaria.

Para que una enfermedad justifique un programa de prevención secundaria deben cumplirse algunos requisitos:

1. La enfermedad debe ser frecuente y con elevada morbimortalidad, y por lo tanto, debe afectar la calidad de vida así como la longevidad..
2. Los test de investigación deben ser sensibles para detectar lesiones tempranas, aceptados por los pacientes y factibles de realizar en la práctica diaria.
3. El tratamiento luego de la detección de la enfermedad debe mejorar el pronóstico con respecto al obtenido con el diagnóstico habitual.
4. El beneficio potencial debe ser superior a los riesgos y a los costos de la investigación.
5. El test debe tener una buena sensibilidad y especificidad para que el número de falsos positivos y negativos no sea elevado.

El cáncer colorrectal cumple todos estos requisitos y por lo tanto resulta apropiado elaborar estrategias de prevención primaria y secundaria de esta enfermedad. Antes de responder ¿Cómo? y ¿Cuándo? Sería importante explicar ¿Por qué?

2.4.2. Examen rectal digital

No existe ningún estudio experimental que haya demostrado la efectividad del examen rectal digital en la disminución de la mortalidad por esta enfermedad, estimándose que menos del 10% de los cánceres colorrectales y solamente el 3% de los pólipos pueden ser detectados mediante esta técnica.

2.4.3. Examen de sangre oculta en heces (SOMF).

2.4.3.1. Fundamentos y parámetros de validez de la SOMF

El cribado del CCR mediante la SOMF se basa en la detección del sangrado que pueden provocar las neoplasias colónicas al ulcerarse. Esta mínima emisión de sangre suele ser intermitente y puede no detectarse a simple vista. Existen sin embargo, otras lesiones más benignas y frecuentes que pueden producir un sangrado similar como las hemorroides, la diverticulosis, las angiodisplasias o las lesiones sangrantes del tracto digestivo superior. La detección de esta sangre oculta puede realizarse mediante técnicas cualitativas con cromógenos, técnicas cuantitativas y técnicas inmunoquímicas. El uso de las primeras para el cribado del CCR fue popularizado por Gregor en 1967 y se fundamenta en la capacidad catalasa y peroxidasa de la hemoglobina humana que en presencia de peróxido de hidrógeno oxida un compuesto fenólico, provocando así un viraje en su coloración. Los compuestos fenólicos utilizados hasta la fecha han sido la ortolidina (Hematest[®]), la bencidina (Hemo-fec[®]) y sobretodo el guayaco (Hemoccult[®] y Hemoccult II[®]). Las técnicas cualitativas descritas detectan hemoglobina, humana o no, y pueden arrojar falsos positivos con la ingesta de determinados alimentos (carnes rojas, vísceras, productos con peroxidasa) y fármacos (AINE, vitamina C, hierro). Para intentar solventar algunos de estos aspectos se han desarrollado diversas técnicas alternativas como el Hemoquant[®], basado en la conversión del grupo hem a porfirinas fluorescentes. Más recientemente, se ha desarrollado un método inmunoquímico (HemeSelect[®]) capaz de discriminar la hemoglobina humana, aumentando así la especificidad de la prueba. Sin embargo, presenta como serios inconvenientes la demora de 24-48 h en la interpretación del resultado, y sobretodo su elevado coste en relación con las técnicas cualitativas.

En lo referente a los parámetros de validez interna de la SOMF, hay que tener en cuenta que para conocer la sensibilidad de la misma como cribado del CCR es necesario conocer la proporción de pacientes con CCR que dieron negativo en la prueba, lo cual está influido por las características y el tiempo de seguimiento que de estos sujetos se realice en el estudio en cuestión. Por ello, las cifras de sensibilidad varían llamativamente según la serie consultada o el modelo estimativo aplicado, lo que ha alimentado la controversia sobre la idoneidad de la SOMF en el cribado del CCR¹⁹. La revisión de las grandes series publicadas hasta el momento^{36,42,53} arroja cifras de sensibilidad que se sitúan entre el 48 y el 92,2%. Aún cuando algunos autores, basándose en estimaciones matemáticas, defienden valores en torno al 30%, habitualmente se citan cifras de sensibilidad del 50-60%. Por su parte, la mayoría de los grandes estudios muestran una especificidad de la SOMF en el cribado del CCR de entre un 90 y un 99%.

Con la intención de aumentar la sensibilidad, tanto en el estudio de Minnesota⁴⁶ como en el de Goteborg⁴², se introdujo la rehidratación de parte de las muestras, consiguiendo así aumentar los resultados positivos. Sin embargo, con ello se redujo en varios puntos la especificidad, repercutiendo negativamente en la relación costo efectividad. En cuanto al valor predictivo positivo (VPP), se sitúa entre el 1,2 y el 10% para la detección del CCR y el 4,5 y el 23,2% para la detección de adenomas. Por último, un parámetro fundamental a tener en cuenta en todo cribado es el cumplimiento de la técnica. En este sentido, las experiencias internacionales indican un cumplimiento entre el 39 y el 78% según las series, mientras que los pocos trabajos españoles existentes muestran tasas entre el 15 y el 72%^{27,52}.

2.4.3.2. Estudios de cribado del CCR con SOMF.

Entre los grandes estudios controlados de la SOMF en el cribado del CCR, cabe destacar el efectuado en Minnesota por Mandel y cols.^{53,74}. El estudio se efectuó entre 1976 y 1977, incluyéndose un total de 46.551 sujetos, de entre 50 y 80 años que se asignaron aleatoriamente en un grupo control, un grupo sometido a SOMF (Hemoccult®) anual y otro con SOMF bianual; practicando colonoscopia completa en los sujetos con algún resultado positivo. En el estudio se realizó rehidratación del 82,5% de las muestras, con lo que se incrementó la sensibilidad, aunque a costa de una baja especificidad que del 97 descendió al 90 %, elevando los falsos positivos al 9,8 %, con la consiguiente pérdida de valor predictivo positivo que del 5,6 pasó al 2,2 %. Esto provocó que en 13 años de seguimiento el 38% de los sujetos fueran sometidos a colonoscopia por dar positivo en alguno de los tests. El ensayo, con SOMF anual obtuvo como resultados un cumplimiento superior al 75%, con un aumento significativo de los CCR en estadios A y B de Dukes en los grupos cribados frente al control y sobretodo, un descenso en la mortalidad por CCR del 33% en los pacientes cribados anualmente con SOMF. En cuanto al grupo de cribado bianual, a los 13 años de seguimiento la reducción de la mortalidad fue tan sólo de un 6%. Esta cifra ha pasado a un 21% en los datos recientemente publicados tras 18 años de seguimiento. Los sucesivos ensayos masivos de cribado con SOMF realizados en Europa han mostrado datos similares a los de Minnesota¹⁹, con cifras de seguimiento ligeramente inferiores. En la mayoría de

Ensayos clínicos sobre el cribado CCR con prueba de SOHHemoccult

cuadro 7

Estudio	Mandel	Winawer	Hardcastle	Kewenter	Kronborg
Inicio	1975	1975	1981	1982	1985
Lugar	Minnesota	N. York	Nottingham	Goteborg	Funen
Población (edad)	50-80	>40	45-74	60-64	45-75
Tamaño grupo cribado	31.378	11.000	76.466	13.759	30.967
Tamaño grupo control	15.000	8.834	76.384	13.744	30.966
Periodicidad (meses)	12		24	12-20	24
Seguimiento (años)	13	10	8	7	10
Cumplimiento(%)	75	75	59,6	66	67
Rehidratación (%)	83	NO	NO	50	NO
Sensibilidad(%)	92,2(**)	70	54	50	48
Especificidad (%)	90,4(**)	98	-	96	99
VPP cáncer (%)	2,2	17	12	4,6	17
VPP cáncer y adenomas (%)	30	36	46	22	49
Resultados + (%)	9,8(**)	1,7	2,1	5,8(**)	1,0
Cáncer estadiosA y B (%)					
Cribado	61	59	52	46	56
Control	58	33	44	40	48
Diferencias mortalidad(%)					
Global	NS	NS	NP	NP	NS
CCR	33(\$) 6(\$\$)	28(NS)	1	NP	18

Fuente: Modificada de Solomon⁷⁶ y Gálvez²⁹

(*): datos del primer cribado.(**): tras rehidratación. (\$): SOH anual.(\$\$): SOH bienal. VPP: valor predictivo positivo para CCR. NP: no publicado. NS: no significativo

ellos no se rehidrataron las muestras, obteniendo así menos falsos negativos y menor sensibilidad. Tanto en el estudio de Nottingham³⁶, como en el de Funen⁴⁸ el cribado fue bianual y se eliminó el sesgo de voluntariado presente en el estudio anterior, obteniendo reducciones en la mortalidad del 15% y 18% respectivamente. Por otra parte, Winawer y cols.⁸⁹, estudiaron el beneficio adicional que podría conseguirse añadiendo en el cribado a la SOMF, una Rectosigmoidoscopia (RS), ya que mientras la primera es más útil en las neoplasias del colon derecho, la segunda cubriría los tumores del colon izquierdo. Obtuvo reducciones de la mortalidad del 36% en el grupo de RS y del 63% en el grupo de SOMF+RS, cifras que aunque no llegaron estrictamente a la significación estadística ($p = 0.053$), sí han llevado a numerosos expertos a recomendar una combinación de ambas técnicas para el cribado. La mayoría de los estudios publicados hasta el momento han encontrado que los pacientes con SOMF negativa tienen la misma prevalencia de adenomas frente a los pacientes con test positivo (30-35%), por lo que la técnica no es útil en la detección de los adenomas colorrectales.

2.4.4. Rectosigmoidoscopia y colonofibroscopia.

La rectosigmoidoscopia es un método más sensible en la detección precoz del cáncer de recto, sigma y de la porción distal del colon descendente visualizada por esta técnica, pero también es más invasiva y costosa^{9,88,90}. Además, permite descubrir y resear la lesión precursora de la mayoría de los cánceres colorrectales, el pólipo adenomatoso, cuya localización más frecuente es el área rectosigmoidea. El rectosigmoidoscopia flexible largo alcanza hasta los 65 cm, distancia en la que se localizan el 60% de los cánceres colorrectales y la mayoría de los pólipos y es el tipo de endoscopia colorrectal mejor aceptado por la población, consiguiéndose cumplimientos, en programas de prevención comunitarios, de hasta el 75% en el primer cribado, pero con una disminución importante en las rondas sucesivas. Existe un estudio experimental, el Kaiser Permanent Multiphase Evaluation⁷⁷, que incluía la rectosigmoidoscopia rígida anual como parte de un examen de salud multifásico y que obtuvo, tras 16 años de seguimiento, una disminución de la mortalidad por cáncer colorrectal de un 48%. Sin embargo, como este estudio no fue diseñado para evaluar la efectividad del cribado con rectosigmoidoscopia, presenta importantes sesgos, como un cumplimiento significativamente menor en el grupo sometido al cribado y contaminación por el uso de rectosigmoidoscopia en el grupo control, lo que impide atribuir a esta técnica la reducción de mortalidad encontrada.

La evidencia disponible actualmente se basa en estudios observacionales. En el estudio prospectivo con controles históricos de Gilberstein, la rectosigmoidoscopia rígida anual en voluntarios asintomáticos con resección de los adenomas rectales descubiertos reduce la incidencia de cáncer de recto en un 85%. Sin embargo, como la mayoría fueron detectados en el primer cribado, al tener en cuenta la totalidad de carcinomas diagnosticados en todas las rondas, la reducción del riesgo disminuye a un 50%.

Los estudios de casos y controles sugieren que la rectosigmoidoscopia puede ser efectiva en la disminución de la morbilidad por cáncer colorrectal⁵⁵. El estudio de Muller et al⁵⁸ indica que la realización de cualquier procedimiento endoscópico sobre intestino grueso consigue reducir la incidencia de cáncer colorrectal en un 50% y su efecto protector se extiende al menos 6 años (OR = 0,41; 0,330, 50). Selby et al⁷⁶ encontraron una reducción de mortalidad del 59% para los carcinomas de localización distal que son accesibles al rectosigmoidoscopia rígido (OR ajustada = 0,41; 0,250, 69), manteniéndose la protección hasta pasados 10 años del cribado, y si se consideran también los carcinomas localizados por encima del alcance del rectosigmoidoscopia estos autores afirman que se conseguiría obtener una reducción del 30% en el riesgo de morir por cáncer colorrectal de cualquier localización. Existe otro estudio que evalúa el rectosigmoidoscopia flexible y obtiene una disminución de mortalidad del 80%, pero el escaso tamaño de la muestra impide generalizar los resultados. Por último, disponemos de un estudio prospectivo no controlado, realizado por Atkin et al⁴ sobre 1.618 sujetos sometidos a polipectomía con rectosigmoidoscopia rígido que, tras 14 años de seguimiento, tuvieron la misma incidencia de

cáncer rectal que la población general, pero con la salvedad de que el 80% de los nuevos carcinomas aparecieron sobre pólipos con resección inicial incompleta. De este estudio se desprende que los individuos con adenomas resecados de histología tubular y tamaño inferior a 1 cm tienen un riesgo muy bajo de degeneración maligna, por lo que para este autor el máximo beneficio con el menor costo se obtendría realizando cribado con rectosigmoidoscopia flexible a la población entre 55 y 60 años (edad de mayor incidencia) y seguimiento colonoscópico posterior sólo a los individuos con adenomas de alto riesgo (tubulares de tamaño igual o superior a 1 cm y los de histología vellosa y tubulovellosa).

A pesar de la evidencia aportada por los estudios comentados son necesarios ensayos clínicos que demuestren la efectividad de la rectosigmoidoscopia en la reducción de la mortalidad por cáncer colorrectal y qué establezcan con mayor precisión la periodicidad del cribado, la longitud del colon a examinar y hasta qué edad sería efectivo y eficiente este cribado en población asintomática sin factores de riesgo.

Por el contrario, la evidencia disponible es aceptada como suficiente para considerar la colonoscopia como la técnica de elección en el seguimiento tras la resección de los pólipos adenomatosos esporádicos de tamaño igual o superior a 1 cm, los pólipos múltiples y los de histología vellosa y tubulovellosa⁸⁷. El estudio de cohortes de Winawer⁹¹, dentro del National Polyp Study, muestra que la resección de los adenomas colorrectales esporádicos y su posterior seguimiento colonoscópico a los 3 años disminuye la incidencia de cáncer colorrectal de un 76 a un 90%, dependiendo de los controles utilizados. Se recomienda la búsqueda activa de los sujetos con factores de riesgo reconocidos para el desarrollo de cáncer colorrectal, a través de una completa historia personal y familiar que incluya, al menos, dos generaciones.

Se debe ofertar el cribado con endoscopia, asociada o no a la prueba de sangre oculta en heces, a los sujetos con los siguientes factores de riesgo: historia personal de cáncer colorrectal, historia de cáncer colorrectal en familiares de primer grado, especialmente si fueron diagnosticados antes de los 55 años, historia familiar de síndromes hereditarios como la poliposis adenomatosa familiar y el cáncer colorrectal hereditario no polipoide, colitis ulcerosa con pancolitis de más de 8-10 años de evolución y colitis izquierda de más de 15 años de evolución, historia personal de cáncer de endometrio, ovario o mama. No se dispone de evidencia suficiente para recomendar una determinada periodicidad en el cribado. Se recomienda el seguimiento colonoscópico, a los 3 años de la resección, de los pólipos adenomatosos esporádicos de riesgo, como son los adenomas tubulares de tamaño igual o superior a 1 cm y los de histología vellosa y tubulovellosa de cualquier tamaño. Si la exploración es negativa, posteriormente se repetirá cada 5 años^{10,27,63,70,71,84,85}.

2.4.5. Esquemas de cribado sugeridos por diferentes entidades científicas.

Basados en la evidencia científica disponible y la experiencia clínica desarrollada en los EEUU y Europa para la detección temprana del cáncer colorrectal se elaboraron recomendaciones dirigidas a la investigación individual de acuerdo al riesgo relativo de cada persona y que permiten sentar una base para la elección de una estrategia^{45 52 67 69}.

Esta guía de recomendaciones surgió, en nuestro país, del consenso aprobado por:

1. Sociedad Argentina de Gastroenterología (SAGE)
2. Sociedad Argentina de Coloproctología
3. Federación Argentina de Gastroenterología (FAGE)
4. Asociación Argentina de Oncología Clínica
5. Federación Argentina de Asociaciones de Endoscopia Digestiva (AEED)

Guía para la prevención secundaria del cáncer colorrectal en grupos de bajo riesgo

cuadro 8

GRUPO DE RIESGO BAJO O PROMEDIO (70 – 80% DEL TOTAL)	RECOMENDACIÓN		
	INICIO	OPCIONES(#)	INTERVALO
A: Toda la población de 50 años o más, asintomática y sin factores de riesgo.	50 años	1-TSOMF + Ex. Proctológico (Tacto rectal+ FRSC)	1-TSOMF Anual + FRSC c/ 5 años. Si es +: Estudio total del colon.
B: Cáncer colorrectal en un familiar no de 1er. Grado	50 años	2- Estudio total del colon: a) CEDC + Ex. Proctológico (Tacto rectal + FRSC) ó b) Colonoscopia + Tacto Rectal.	2: a)Cada 5-10 años b) Cada 10 años
C: Cáncer colorrectal o pólipos adenomatosos en un familiar de 1er. Grado mayor de 60 años.	40-50 años	3-TSOMF	1-Anual. Si es +: Estudio total del Colon.
		4- Ex Proctológico (Tacto rectal + FRSC)	2- C/ 5 años. Si es + Estudio total del Colon

Fuente: Actas Congreso Argentino de Gastroenterología, en Buenos Aires, año 2000³³.

Abreviaturas: TSOMF: Test de sangre oculta en materia fecal.

FRSC: Fibrorrectosigmoideoscopia.

CEDC: Radiología de colon por enema con doble contraste.

(#)La elección del método debe ser valorada por el médico en el contexto clínico del paciente y de acuerdo a la calidad relativa de los métodos de estudio disponibles en una comunidad determinada. La decisión debe ser tomada en conjunto con el paciente luego de informarle sobre las ventajas y limitaciones de las distintas opciones. Las Opciones 3 y 4 se aconsejan ante la imposibilidad de adoptar las opciones 1 y 2(El TSOMF anual solo o la FRSC c/5 años sola son preferibles a no realizar ninguna estrategia de investigación)

(*) Estudio total del colon: Con la Colonoscopia, el CEDC y la FRSC siempre se efectuará un tacto rectal. El colon por enema con doble contraste debe asociarse con una FRSC si es necesario mejorar la visualización rectosigmoidea. Si la colonoscopia no permite evaluar la totalidad del colon se realizará un colon por enema con doble contraste.

Guía para la prevención secundaria del cáncer colorrectal en grupos de moderado riesgo

cuadro 9

GRUPO DE RIESGO MODERADO (20– 30% DEL TOTAL)	INICIO	RECOMENDACION	INTERVALO
A: Antecedente personal de Pólipo adenomatoso < de 1 cm.	Desde la resección endoscópica	Colonoscopia	Dentro de los 3 años. (*) Si es normal a los 5 años. Si sigue normal incluir en Riesgo bajo.
B: Antecedente personal de Pólipo adenomatoso grande (> de 1cm.) o varios de cualquier tamaño (descartar Poliposis Adenomatosa Familiar)	Desde la resección endoscópica	Colonoscopia	Entre 1 y 3 años.(*) Si es positiva reiterar entre 1y 3 años. Si es normal cada 5 años.
C: Antecedente Personal de Cáncer colorrectal operado y resecado con intento curativo (Vigilancia)	Luego dela Cirugía(#)	Colonoscopia	Repetir al año de la resección. Si es normal a los 3 años. Si se reitera normal C/ 5 años.

Fuente: Actas Congreso Argentino de Gastroenterología, en Buenos Aires, año 2000³³.

(*) En la elección del intervalo, además del tamaño, deben considerarse la presencia de componente vellosa o algún grado de displasia y la certeza de resección completa.

(#) Asumiendo que el examen total del colon se efectuó en el momento o previamente a la intervención quirúrgica. Si esto no fue posible se debe estudiar el resto del colon dentro de los 3 a 6 meses de la cirugía.

Guía para la prevención secundaria del cáncer colorrectal en grupos de alto riesgo

Cuadro 10

GRUPO DE RIESGO ELEVADO O ALTO (5 – 10% DEL TOTAL)	RECOMENDACION	INICIO	INTERVALO
A: Antecedentes de Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF)	FRSC (@) Considerar Test y Asesoramiento genético en Centro Especializado.	12 años	Cada 1-2 años Si es + debe indicarse colectomía (&)
B: Antecedentes de Cáncer Colónico Hereditario no asociado a Poliposis (Síndrome de Lynch)	Colonoscopia Test y Asesoramiento Genético en Centro Especializado.	Desde los 21 años	Cada 2 años
		A partir de los 40 años	Anual
C: Enfermedad Inflamatoria Intestinal(Rectocolitis Ulcerosa) (#)	Colonoscopia (con biopsias para detectar displasia)	A: Colitis Izquierdas a partir de los 12-15 años de evolución.	Cada 1-2 años
		B: Pancolitis a partir de los 8 años de evolución.	Cada 1-2 años

Fuente: Actas Congreso Argentino de Gastroenterología, en Buenos Aires, año 2000³³

(@) Debe considerarse la colonoscopia como método de investigación en caso de familias con Poliposis adenomatosa familiar atenuada.

(&) En caso de indicarse colectomía total con ileorrectoanastomosis debe continuarse con la vigilancia endoscópica rectal anual y del tracto digestivo alto mediante endoscopia esofagogastroduodenal cada 1-3 años de acuerdo a los hallazgos. Se aconseja consultar en Centro especializado.

(#) Para la Enfermedad de Crohn, si bien no existe evidencia firme, se recomienda un programa de vigilancia moderada mediante colonoscopia y biopsias cada 1-2 años para detectar displasia en las formas extendidas a partir de los 12-15 años de evolución

2.5. Casuística y costos de internación en la cirugía programada y de urgencia del carcinoma colorrectal en una cohorte de pacientes mayores de 70 años

En nuestro grupo de trabajo desempeñado en el servicio de cirugía general de Antártida Hospital Privado hemos evaluado retrospectivamente los resultados y los factores que gravan la morbilidad y mortalidad de la cirugía del CCR en pacientes de 70 o más años, en una serie de 213 pacientes operados entre enero de 1996 y enero de 2000 como consecuencia de la atención médica de una cápita mensual de 38400 afiliados. Se limitó esta investigación clínica a este grupo etario por considerar geronte a todo aquél paciente que inicia o supera los 70 años, pues existe consenso que es a partir de allí en que empieza acelerarse el deterioro biológico.

La metodología aplicada condujo a dividir la serie en 2 grupos: cirugía electiva (n = 112) y de urgencia (n = 101). En ambos se evaluaron la edad y el sexo, patologías asociadas, el riesgo anestésico, la topografía y presentación clínica del tumor, operaciones realizadas, la morbilidad postoperatoria, el estadio anatomopatológico de Dukes, así como el costo promedio de la internación.

Los resultados obtenidos demostraron:

- El promedio de edad fue de 79 años, con un rango entre 70 y 99 años. El 55,8 % (119 casos) correspondieron al sexo femenino.
- En las cirugías programadas, el 95 % presentó ASA II/III, se resecaron 106 (94,6 %) con intención curativa en el 76,7 % de los casos, la morbilidad fue del 16 % y la mortalidad se registró en 2 ocasiones (1,78 %). El costo medio de la internación quirúrgica fue de \$ 1458.- El costo medio para formular el diagnóstico en forma ambulatoria fue de \$ 230 (colonofibroscopia \$ 75, biopsia\$ 30, anestesia\$ 75 y tomografía computada\$ 50) ,lo que sumado al anterior hacen un total de \$ 1688 por paciente operado en forma electiva.
- En los operados de urgencia, el 81 % tuvo ASA III/IV, se resecaron 84 (83,1 %) con intención curativa en el 44,5 %, la morbilidad fue del 30 % y la mortalidad alcanzó a 19 casos (19,8 %). El costo medio de la internación quirúrgica fue de \$ 2319 (incluye el costo para llevar a cabo el diagnóstico).-

Mortalidad de la cirugía colorrectal electiva y de urgencia relacionados con el estadio de Dukes

cuadro 11

DUKES	CIRUGÍA			
	ELECTIVA		URGENCIA	
	n	%	n	%
A	8	7.14	1	0.99
B	74	66.07	33	32.68
C	19	16.97	45	44.55
D	11	9.82	22	21.78
TOTAL	112	100	101	100

Fuente: Elaboración propia

Del análisis surge que las formas clínicas de presentación del tumor (obstrucción intestinal, peritonitis fecal, etc.) y las enfermedades asociadas influyeron directamente en la morbimortalidad. Los peores resultados fueron dados por la cirugía de urgencia, por complicación de la neoplasia no diagnosticada oportunamente. La estadificación de los tumores determinó que en los operados de urgencia se halló un estadio más avanzado de la enfermedad y por lo tanto un peor pronóstico de supervivencia.

La mortalidad en la cirugía electiva (1,78 %) con respecto a la observada en la cirugía de urgencia (n = 19, 19,8 %) presentó una diferencia estadísticamente significativa con método del Ji cuadrado ($p < 0,05$).

La investigación clínica ratificó que a fin de mejorar los resultados es menester alcanzar el diagnóstico de la afección en sus estadios más precoces, lo que puede alcanzarse mediante un sistema de screening del carcinoma colorrectal, incrementando así la cirugía programada que presenta menor morbimortalidad y mejor pronóstico de supervivencia.

Mortalidad y costos en la cirugía colorrectal electiva y de urgencia

cuadro 12

	CIRUGÍA ELECTIVA	CIRUGÍA DE URGENCIA
n	112	101
MORTALIDAD: n	2	19
MORTALIDAD: %	1.78	19.8
VIDAS SALVADAS	110	82
COSTO UNITARIO	1688	2319
COSTO GLOBAL	189.056	234.219
COSTO FALLECIDOS	3.376	44.061
COSTO VIDAS SALVADAS	1718.69	2856.33

Fuente: Elaboración propia

2.6. Plano costo efectividad. Marco teórico

Si comparamos el costo y la efectividad de la cirugía electiva y de urgencia para una población de 1000 pacientes se objetiva claramente que el primer tratamiento es más efectivo y menos costoso que el segundo (cuadro 13 y gráfico 3)

Efectividad y costo de la cirugía colorrectal electiva y de urgencia

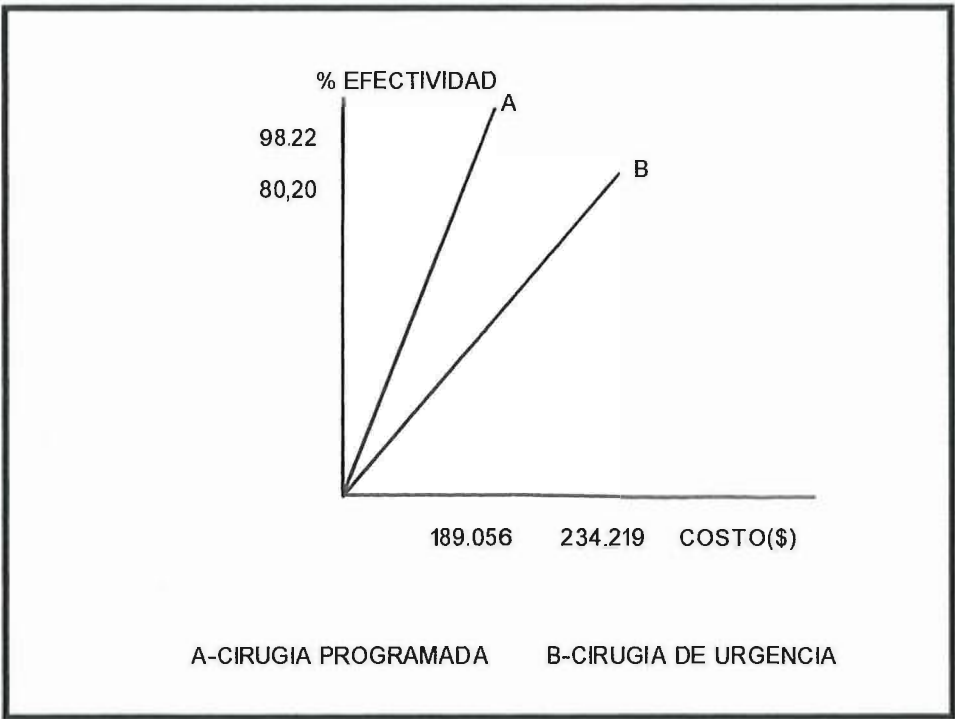
cuadro 13

	CIRUGÍA	
	PROGRAMADA	URGENCIA
MORTALIDAD % %	1.78	19.8
	18	198
VIDAS SALVADAS	982	802
COSTO POR PACIENTE	1.688	2.319

Fuente: Elaboración propia

Efectividad y costo total de la cirugía colorrectal programada y de urgencia

gráfico 3



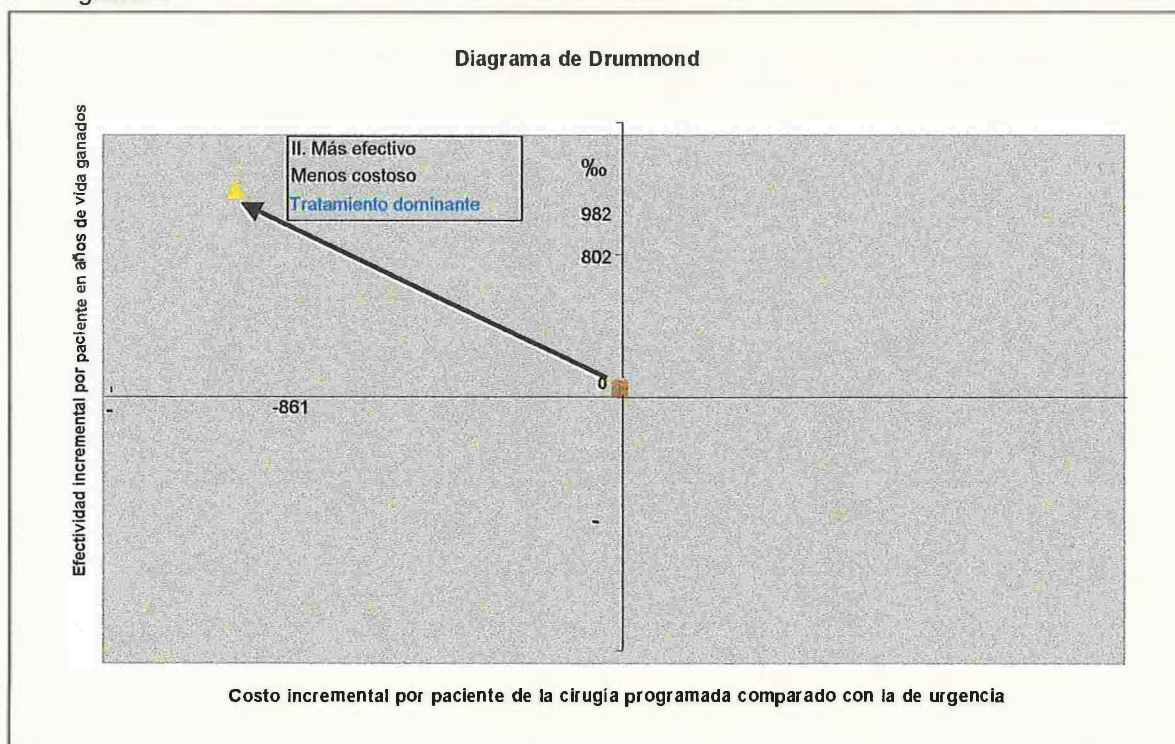
Fuente: Elaboración propia

El diagrama de Drummond¹⁹ muestra los posibles resultados en los tratamientos a seguir respecto de la costo efectividad que los mismos son capaces de generar. Existen 4 opciones de tratamientos frente al análisis costo efectividad (gráfico 5).

- *Tratamiento 1 o costo efectivo:* es el caso más usual en medicina. En general se produce ante el advenimiento de una nueva tecnología médica, que, si bien es más efectiva, también es más costosa. Se deberá evaluar si se justifica el costo por el efecto adicional que genera.

Aplicación del diagrama de Drummond al tratamiento quirúrgico electivo y de urgencia del carcinoma colorrectal

gráfico4



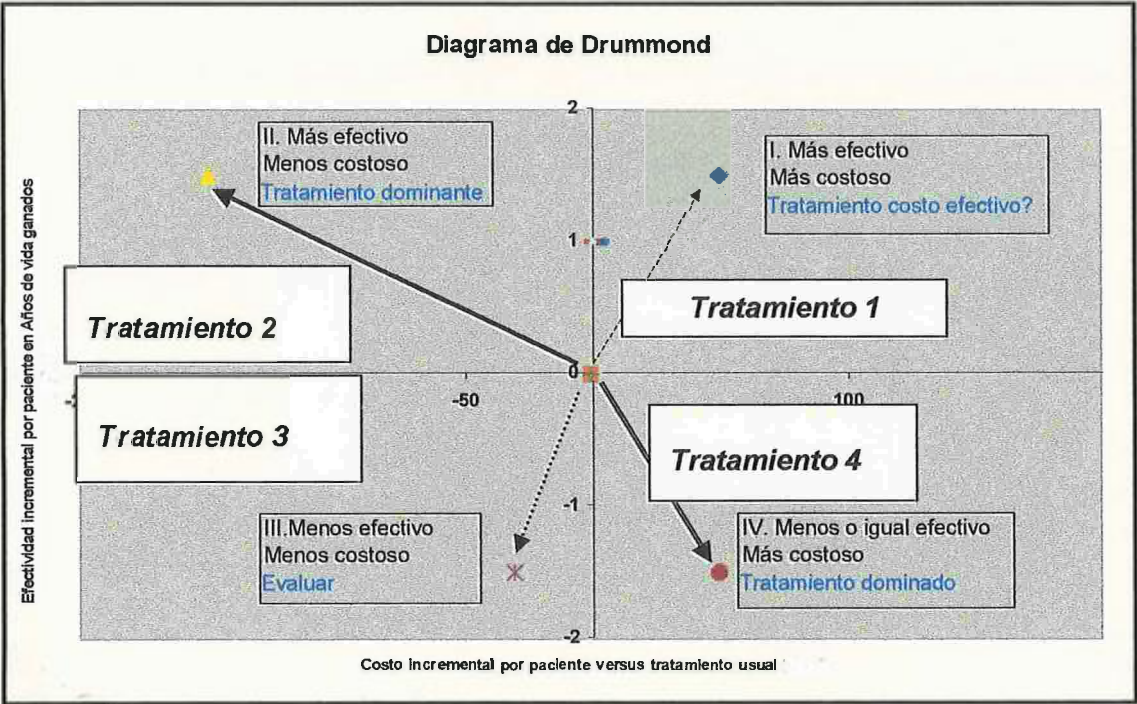
Fuente: Elaboración propia en base a Drummond²²

- *Tratamiento 2 o dominante (costo ahorrativo):* es el caso que nos ocupa donde el tratamiento electivo del CCR es más efectivo y menos costoso que el tratamiento de urgencia (en 1000 casos salva 180 vidas más y cuesta \$ 861 menos por paciente). Los tratamientos dominantes bajan costos y mejoran la salud poblacional (gráfico 4).
- *Tratamiento 3:* esta alternativa genera controversias pues plantea la obtención de una menor efectividad a menores costos (se ahorrarán recursos, pero al costo de menor salud).
- *Tratamiento 4 o dominado:* más costoso y menos efectivo que el de referencia. Estos tratamientos deben ser desechados pues aumentan los costos empeorando la salud de la población y además presentan tratamientos alternativos.

Como corolario debe aclararse que un tratamiento no sólo es costo efectivo cuando ahorra costos sino cuando el costo incremental por unidad de beneficios es razonable, tema este de investigación y definición política para determinar cuál es el costo razonable.

Resultados de los tratamientos respecto de la costo efectividad en base al diagrama de Drummond

gráfico 5



Fuente: Elaboración propia en base a Drummond²².

3. PROPUESTA

Programa de cribado propuesto para la detección temprana del carcinoma colorrectal en el geronte a fin de reducir la morbilidad y la mortalidad de la cirugía

La prueba de sangre oculta en heces (SOMF) ha demostrado efectividad para ser empleada como método de cribado poblacional. La revisión sistemática de Towler muestra una reducción de la mortalidad del 16 % (RR 0,84, intervalo de confianza de 0.77 a 0.93) y del 23 % (RR 0.77 , intervalo de confianza de 0.57 a 0.89), cuando se ajusta por participación.

Un programa destinado a la prevención y detección precoz del CCR es útil para realizar prevención secundaria en la población asintomática, teniendo en cuenta que el CCR en los estadios A y B tiene un porcentaje de curación muy alto a 5 años y que la exéresis de los pólipos antes de alcanzar su malignidad contribuyen a reducir el número de pacientes con enfermedad maligna colorrectal.

En nuestro caso, la propuesta del examen de SOMF está destinada a los gerontes, entendiéndose por tales a aquéllos que iniciaron o superaron la octava década de la vida, ya que existe consenso que a partir de allí se acelera el deterioro biológico del ser humano. Este grupo etario representa el 64 % de la cápita mensual de 60.000 afiliados que se asistió en el Hospital Privado Antártida (38.400). El objetivo de esta propuesta es analizar en dicha cohorte, durante un período de un año, la costo efectividad de un programa de screening del CCR en el geronte, a fin de reducir el número de pacientes que llegan a la cirugía de urgencia por complicación de los tumores al no haber sido diagnosticados precozmente. Para ello nos basaremos en la experiencia clínica quirúrgica que hemos llevado a cabo en la patología en cuestión durante el período 1996-2000 en el Servicio de Cirugía de Antártida Hospital Privado. Ello mejoraría la morbilidad postoperatoria al aumentar el número de operados en forma electiva al tiempo que se detectarían lesiones preneoplásicas susceptibles de ser tratadas por vía endoscópica.

Un resultado positivo del SOMF sólo indica la probabilidad de padecer CCR , ya que otras patologías lo pueden condicionar, para lo cual es menester proceder a colonofibroscopia para establecer un diagnóstico y una terapéutica adecuada.

3.1. Programa y costos. Población estimada que efectuará el programa.

El programa propuesto, considerando que la población afectada se encuentra capitada en la atención médica y tiene una tasa de incidencia de 53 pacientes nuevos anuales cada 38.400 afiliados de 70 o más años de edad, consistiría en:

1. Examen clínico y tacto rectal, con análisis de laboratorio para detectar anemia, cada 6 meses. Esta es una prestación capitada con el médico de cabecera, que no genera un nuevo costo, y que se está prestando en forma habitual.
2. Examen de SOMF anual.
3. Colonofibroscopia si el examen de SOMF es positivo.
4. Terapéutica adecuada a los hallazgos endoscópicos.

Respecto del costo de este programa, al hallarse capitado el sistema de atención médica en primero y segundo nivel, sólo implicaría un gasto extraordinario la puesta en marcha del estudio de SOMF anual, ya que el resto de los exámenes y la eventual terapéutica tienen financiamiento a través de la obra social.

Seguramente en razón de detectar enfermos hasta entonces asintomáticos se produciría, en el inicio del programa, un incremento del gasto en el sistema de atención médica capitado (aumento de la demanda de exámenes endoscópicos y del número de operaciones electivas). Sin embargo, este incremento en los costos se debería ver minimizado por una disminución del

número de los pacientes intervenidos de urgencia, con un ahorro de \$ 631 por cada paciente operado y por una mejor estadificación anatomopatológica de Dukes (con un aumento de los estadios A y B) lo que conduce a un menor gasto en terapias complementarias.

Se estima que el valor del SOMF para el 2003 es de \$ 10.- por paciente, lo que insume para una cápita de 38.400 afiliados de 70 o más años de vida, la suma de \$ 384.000.-

3.2. Sensibilidad y especificidad de las pruebas.

La determinación del SOMF en muestra no rehidratadas presenta una sensibilidad dispar en diferentes comunicaciones. La mayor parte se halla entre el 50 y 70 % y una especificidad que alcanza el 97 %. A fin de incrementar la sensibilidad la propuesta es emplear el test de SOMF rehidratada, que tiene una sensibilidad del 92,2 %, aunque su especificidad desciende al 90 %, elevando los falsos positivos al 9,8 %. Si bien esta prueba optimiza la sensibilidad para la detección del SOMF conduce a una disminución del valor predictivo positivo para el cáncer y a un incremento de los exámenes endoscópicos.

3.3. Resultados esperables de la cirugía del CCR en el geronte para una cápita de 38.400 afiliados con un cumplimiento mínimo estimado del 60 % y un máximo del 75 %, y una sensibilidad para la detección de sangre oculta en materia fecal del 92,2 %. Evaluación de los costos y beneficios del cribado (vidas salvadas) . Indicador de eficiencia económica para cada una de las opciones.

En base a la casuística de 213 gerontes (los que inician o superan los 70 años) operados por CCR en un período de cuatro años, producto de una cápita de 38.400 afiliados mensuales, debemos estimar una incidencia anual de 53 nuevos casos. Si proyectamos esto último para una cápita de 100.000 individuos, la tasa de incidencia anual de nuevos casos llega a ser de 138 pacientes con CCR cifra acorde con la registrada por Shapira¹⁰⁷ (cuadro 1) donde los valores son más elevados, ya que se registran además aquellos que ya han sido tratados quirúrgicamente. Atento a lo expuesto compararemos nuestros resultados con los esperables en una población que cumplimentará un cribado para la detección del CCR mediante un modelo de Markov, que es una técnica utilizada para representar procesos estocásticos a través del tiempo. De acuerdo con Briggs¹³, un modelo de Markov se orienta a representar la historia de una cohorte de pacientes en referencia a uno o varios indicadores clínicos.

La estructura de un modelo de Markov requiere la especificación de tres tipos de datos:

- a) Estructura de la enfermedad: caminos de transición temporales entre el estado inicial y las opciones de mortalidad o morbilidad deben ser especificadas.
- b) Probabilidades de transición entre los distintos estados deben ser asignadas para que determinen el movimiento en cada ciclo del modelo. Estas probabilidades pueden ser divididas en absorbentes y no absorbentes. Un estado absorbente es aquél del cual es imposible escapar. La probabilidad de permanecer en ese estado es 1 (ej.: muerte). Los estados no absorbentes son aquellos en los cuales es posible transitar hacia otros estados. Los estados son también mutuamente exclusivos.
- c) Costos y consecuencias de cada estado: para calcular cocientes incrementales de costo efectividad, se deben asignar estimaciones de costos y consecuencias a cada estado. En años de vida ganado, por ejemplo, un valor de 1 se asignaría a cada estado donde la persona está viva por un ciclo más (ciclos anuales) y un valor 0 se asignaría al estado de muerte.

Los resultados de estos modelos de Markov indican expectativa de vida y de costos en la cohorte.

Las pruebas de screening del CCR varían considerablemente en términos de las características de su rendimiento, las tasas de cumplimiento, la aceptabilidad y el costo. Si bien existen series que logran un cumplimiento del 75 % de adhesión al programa (Mandell y Winaver), en general se obtienen tasas que van de un 50 a un 70 %. Por lo tanto, parece un objetivo realista establecer una cifra del 60 % para el cumplimiento de la prueba del SOMF y del 80 % para el seguimiento y/o vigilancia con colonofibroscopia. Acorde a lo expuesto, el cribado produciría una reducción de la cirugía de urgencia, que del 47,42 % (25 casos) pasaría a ser del 20,76 % (11 casos), mientras que en la cirugía electiva, que originalmente se hallaba en el 52,58 % (28 casos) llegaría a ser del 79,24 % (42 casos). Del análisis del cuadro¹⁴ se observa una disminución de la mortalidad global que del 10,38 % (5,5/53) cae al 5,51 % (2,92/53), lo que objetiva 2 (2,58) vidas salvadas por año. Asimismo se observa el ahorro por beneficio del programa, sin considerar el costo del cribado, que con un cumplimiento del 60 % alcanza a ser de \$ 8.834.-

COSTO EFECTIVIDAD DE UN PROGRAMA DE CRIBADO DEL CÁNCER COLORRECTAL MEDIANTE UN MODELO DE MARKOV

cuadro 14

	SIN CRIBADO		CON CRIBADO 60 %		CON CRIBADO 75 %	
POBLACIÓN	38.400		38.400		38.400	
n (C/CCR)	53		53		53	
CUMPLIMIENTO	---		50%		75%	
SENSIBILIDAD SOMF	---		92.2%		92.2%	
CIRUGÍA	PROGRAMADA	URGENCIA	PROGRAMADA	URGENCIA	PROGRAMADA	URGENCIA
n	28 (52,58%)	25 (47,42%)	42 (79,24%)	11 (20,76%)	45 (84,90%)	8 (15,10%)
MORTALIDAD: %	1,78	19,8	1,78	19,8	1,78	19,8
MORTALIDAD: PARCIAL	0,5	4,95	0,74	2,18	0,80	1,58
MORTALIDAD TOTAL	5,50 (10,38 %)		2,92 (5,51 %)		2,38 (4,49 %)	
COSTO UNITARIO	1.688	2.319	1.688	2.319	1.688	2.319
COSTO MORTALIDAD	8.44	11.595	1.249	5.055	1.350	3.664
COSTO MORTALIDAD TOTAL	12.439		6.304		5.014	
COSTO ATENCIÓN MÉDICA PARCIAL	47.264	57.975	70.896	25.509	75.960	18.552
COSTO ATENCIÓN MÉDICA GLOBAL	105.239		96.405		94.512	
AHORRO POR BENEFICIO PROGRAMA	---		8.834		10.727	
VIDAS SALVADAS	---		2.58		3.12	
COSTO CRIBADO PARCIAL	---		10		10	
COSTO CRIBADO TOTAL	---		384.000		384.000	
COSTO POR VIDA SALVADA	---		148.837		123.077	

Fuente: Elaboración propia

El cumplimiento del programa en un 60 % demuestra que se alcanzan a ganar 2 (2,58) vidas anuales con un costo por vida salvada de \$ 148.837. Si por el contrario se lograra adherir al programa al 75 % de la población se podrán ganar 3 (3,12) vidas anuales, con un costo por vida salvada de \$123.077.

En un país como Estados Unidos, la costo efectividad del screening del CCR se compara favorablemente con la costo efectividad de otras estrategias de cribado de cáncer, tal como el examen anual de Papanicolaou comenzando a los 20 años de edad (99.000 dólares por año de vida ganado, actualizado a dólares de 1998), y la mamografía anual en las mujeres de 55 a 64 años (132.000 dólares por año de vida ganado, actualizado a dólares de 1998)²⁷

Desde el pionero estudio de Preston de 1976, se asume que los recursos adicionales a ser asignados al sector salud deben ser proporcionales al producto bruto doméstico, por lo que habitualmente se expresa en porcentaje del producto bruto interno (PBI) Además, como la economía es también proporcional al tamaño de la población, lo más adecuado resultó considerar el ingreso per cápita como variable independiente y el gasto en salud per cápita como variable dependiente. Se concluyó así que no podían compararse dentro del mismo cohorte a países de altos ingresos (desarrollados) con otros de ingresos medios y bajos⁸⁶.

En razón de lo expuesto surge el hecho que no podemos compararnos con los Estados Unidos que es el país de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE) que más se aleja de la línea media del gasto en salud, y en donde los costos difieren notoriamente con respecto a los registrados en Argentina⁸⁶.

La definición de considerar como costo efectivo al programa de cribado en el CCR en el geronte para así concretarlo constituiría una decisión política, recordando que lo que se gasta en salud se deja de gastar en otros bienes o servicios que pueden generar iguales o mayores niveles de bienestar en la población.

4. CONCLUSIONES

1. La aplicación del programa de cribado de sangre oculta en materia fecal con un cumplimiento del 60 %, basado en la experiencia clínico quirúrgica desarrollada en el Servicio de Cirugía de un hospital privado de la ciudad de Buenos Aires desde 1996 al 2000, conduce a una reducción de la cirugía de urgencia, que del 47,42 % (n = 25) pasaría a ser del 20,76 % (n = 11), mientras que las operaciones electivas se incrementarían de un 52,58 % (n = 28) al 79,24 % (n = 42).

2. La positividad del examen de sangre oculta en materia fecal, seguida de colonoscopia proveerá un diagnóstico precoz del carcinoma colorrectal, disminuyendo la mortalidad global de la serie que en el comparador era del 10,38 % (5,5/53) al 5,51 % (2,92/53). Ello determinaría una disminución del costo de los pacientes fallecidos, que de \$ 12.439.- pasaría a ser \$ 6.304.-

3. El costo de la atención médica mediante el cribado se reduciría en un 8,4 %, al incrementarse el número de pacientes operados en condiciones electivas. Esto indica un ahorro con beneficio del programa, sin considerar el costo del screening de \$ 8.834.- El indicador de eficiencia económica revela que con una adhesión del 60 % de la población al programa sería esperable salvar 2 (2,58) vidas anuales, a un costo por año de vida ganado de \$ 148.837.

4. Si se elevara el cumplimiento del programa a un 75 % de la población, lo cual no es de fácil concreción, el beneficio obtenido se incrementaría en casi una vida más salvada por año, con una mejora del indicador de eficiencia económica, que pasaría a ser de \$ 123.077 por año de vida ganado.

REFLEXION FINAL

1. El cribaje permite además identificar las lesiones preneoplásicas y establecer una terapéutica endoscópica y un sistema de vigilancia, con vistas a disminuir la incidencia del carcinoma colorrectal en los próximos años.

2. Al detectar el carcinoma colorrectal en etapas más tempranas se produce un incremento de los pacientes en el estadio A y B de Dukes, mejorando la sobrevida de los pacientes y disminuyendo el requerimiento de quimioterapia y/o tratamiento radiante.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Abramowicz M. Genetic aspects of colorectal cancer. *Rev Med Brux* 2001 Sep;22(4):A199-202
2. Alberts D, Martinez M. E, Roe D. J, et al. Lack of effect of a high-fiber cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2000;342:1152-62.
3. Andoh A, Tsujikawa T, Fujiyama Y. Role of dietary fiber and short-chain fatty acids in the colon. *Curr Pharm Des.* 2003;9(4):347-358.
4. Atkin WS, Morson BC, Cuzik J.. Long term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med* 1992;326:658-662.
5. Bampton P, Young G. Screening for colorectal cancer: Use of colonoscopy or barium enema. *Semin Colon and Rectal Surg* 2000; vol 11 (1)march: 9-15.
6. Baron J.A, Sandler R.S, Haile R.N, et al. Folate intake, alcohol consumption, cigarette smoking and risk of colorectal adenomas. *J. Natl. Cancer Inst.* 1998 jan;7;90(1):57-62
7. Baron J A, Beach m, Mandel J S, et al. Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. *N Engl J Med* 1999;340:101-107.
8. Baron JA, Cole BF, Sandler RS et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J. Med.* 2003 Mar 6;348(10):891-899.
9. Blom J, Liden A, Jeppsson B, Holmberg et al. Compliance and findings in a Swedish population screened for colorectal cancer with sigmoidoscopy. *Eur J Oncol.* 2002 Dec;28(8):827-831.
10. Bond JH. Colorectal cancer update. Prevention, screening, treatment and Surveillance for high-risk groups. *Med. Clinics North Am.* 2000;84(5) September: 1163-1181.
11. Bond J Are fecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy adequate for colorectal cancer screening. *Semin Colon and Rectal Surg* 2000;vol 11(1)march:2-8.
12. Bond JH. Colon polyps and cancer. *Endoscopy.* 2001 Jan;33(1):46-54.
13. Briggs A., Sculpher M.. An introduction to Markov modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics.* 1998;13-14:409
14. Burnstein MJ: Factores dietéticos en relación con las neoplasias colorrectales. *Clínicas Quirúrgicas N.A.*, 1993, 73 (1),13-32.
15. Burke CAA, Bauer WM, Lashner B. Chemoprevention of colorectal cancer: slow, steady progress. *Cleve Clin J Med* 2003 Apr;70(4):346-350.
16. Calvert PM, Frucht H. The genetics of colorectal cancer. *Ann Intern Med.* 2002 Oct 1;137(7):603-612.
17. Cancer incidence in five continents. Vd IV, V, VI, y VII (1982, 1987, 1992, 1995 y 1997). IARC Scientifics publications, Nº 42,88, 107, 120, 132.
18. Cancer statistics 2000. *Ca Cancer J Clin* 2000;50:7-33.
19. Church T, Ederer F, Mandel J.S. Fecal occult blood screening in the Minnesota study: sensitivity of the screening test. *J. Natl Cancer Inst.* 1997 oct; 89(19):1440-8.
20. Citarda F, Tomaselli G, Capocaccia R, et al. Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut.* 2001 Jun;48(6):812-815.
21. Colinas M., Pazos G., Zavalia M. y col.: Resultados del postoperatorio inmediato en el carcinoma colorrectal en paciente mayores de 70 años. Contribución al Relato Oficial del 71º Congreso Argentino de Cirugía. *Actas del Congreso (2000).*
22. Drummond M. cols., Cosst Analysis, en Drummond M. al, *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*, 1997, Oxford Medical Publications.

23. Durkalski VL, Palesch YY, Pineau BC, et al. The virtual colonoscopy study: a large multicenter clinical tridesigned to compare two diagnostic screening procedures. *Control Clin Trials*. 2002 Oct;23(5):570-583.
24. Earnest D, Einspahr J, Alberts D. Protective role of wheat bran fiber: data from marker trials. *Am J Med*. 1999; 106(1A): 32S-37S.
25. Fearon ER and Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61:759-767
26. Ferguson LR, Harris PJ. The dietary fibre debate: more food for thought. *Lancet* 2003 May 3;361(9368):1487-1488.
27. Frazier A L, Colditz G A, Fuchs C S. Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer in the general population. *JAMA*. 2000; 284: 1954-1961.
28. Friedlich M S, Stern H S. Colorectal cancer-Primary Prevention: Wath can you tell your patient? *Surg Oncol Clin of North Am* 2000;October vol.9 (4):655-660.
29. Gálvez M., Bellas B.: Cribado del cáncer colorrectal. *FMC* 1995;2:182-192.
30. Gilbertsen V.A.: Proctosigmoidoscopy and polypectomy in reducing the incidence of rectal cancer. *Cancer* 1974;34:936-939.
31. Giovannucci E. Modifiable risk factors for colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2002 Dec;(4):925-943
32. Gorham E.D., Garland C.F., Garland F.C.: Physical activity and colon cancer risk. *Int.J.Epidemiol* 1989, 18:728.
33. Gualdrini UA. Prevención y pesquisa del cáncer colorrectal. Consenso Argentino 2000. Guía de recomendaciones para la prevención y detección temprana del cáncer colorrectal. Actas del Congreso Argentino de Gastroenterología 2000.
34. Gupta RA, DuBois RN, Wallace MC. New avenues for the prevention of colorectal cancer: targeting cyclooxygenase-2 activity. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2002 Dec;16(6):945-956.
35. Herbert C. Diet and nonsteroidal antiinflammatory drugs: Role in prevention of colorectal cancer. *Gastroenterol Clin Bio* 1998;22:S202.
36. Hardcastle J.D, Chamberlain J., Sheffield J., et al. Randomised, controlled trial of fecal occult blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1989;1:1160-4
37. Hill M.J. Cereal, cereal fiber and colorectal cancer risk: a review of the epidemiological literature. *Eur. J. Cancer Prev*. 1998 may. 7 Suppl. 2: 5-10.
38. Janne P A, Mayer R J. Chemoprevention of colorectal cancer. *N Engl. J Med*. 2000; 342: 1960-1968.
39. Jarvinen R, Knekt P, Hakulinen T, et al. Dietary fat, cholesterol and colorectal cancer in a prospective study. *Br J Cancer*. 2001 Aug 3;85(3):357-361.
40. Jass JR. Pathogenesis of colorectal cancer. *Surg Clin North Am*. 2002 Oct;82(5):891-904.
41. Jedrychowski W, Tobiasz-Adamczyk B, Steindorf K, et al. Protective effects of physical activity in the occurrence of colon cancer. *Przegl Lek*. 2002;59(1):21-25.
42. Kewenter J., Brevinge H., Engaras B., et al. Results of screening, rescreening, and follow-up in a prospective randomized study for detection of colorectal cancer by fecal occult blood testing. Results for 68,308 subjects. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:468-473.
43. Khosraviani K, Weir HP, Hamilton P et al. Effect of folate supplementation on mucosal cell proliferation high risk patients for colon cancer. *Gut*. 2002 Aug;51(2):195-199.
44. Kim DJ, Shin DH, Ahn B et al. Chemoprevention of colon cancer by Korean food plant components. *Mutat Res*. 2003 Feb-Mar;523:99-107
45. Kolligs FT, Sackmann M., Goke B. Screening for prevention of colorectal carcinoma. Who, when, how? *MMW Fortschr Med*. 2002 Dec 17;144(51-52):24-28.F
46. Komatsu S, Yanaka N, Matsubara K, et al. Antitumor effect of vitamin B6 and its mechanisms. *Biochim Biophys Acta* 2003 Apr 11;1647(1-2):127-130.
47. Konings EJ, Goldbohm RA, Brants HA, et al. Intake of dietary folate vitamers and risk of colorectal carcinoma: results from The Netherlands Cohort Study. *Cancer*. 2002 Oct 1;95(7):1421-1433.
48. Kronborg O., Fenger C., Olsen J., et al. Repeted screening for colorectal cancer with fecal occult blood test. A prospective randomized study at Funen, Denmark. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:599-606.

49. La Vecchia C, Negri E, Pelucchi C, et al. Dietary folate and colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2002 Dec 10;102(5):545-547.
50. Lieberman D.A. Cost-effectiveness model for colon cancer screening. *Gastroenterology* 1995;109:1781-1790
51. Lipkin M. Early development of cancer chemoprevention clinical trials: studies of dietary calcium as a chemopreventive agent for human subjects. *Eur J Cancer Prev*. 2002 Aug;22 Suppl 2:s65-70.
52. Lynge E. Recommendations on cancer screening in the European Union-Position Paper. *European Journal of cancer* 2000; 36: 1473-1478.
53. Mandel J, Church T, Ederer F and Bond J. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst* 1999; march 91(5): 434-437.
54. Mandel J.S, Bond J.H, Timothy R. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for faecal occult blood. *N Engl J Med* 1993;328:1365-1371.
55. Markowitz A, Winawer S. Colonoscopic surveillance after treatment of colorectal polyps or cancer. *Semin Colon and Rectal Surg* 2000; vol 11(1) march: 41-48.
56. Martínez ME, O'Brien TG, Fultz KE, et al. Pronounced reduction in adenoma recurrence associated with aspirin use and a polymorphism in the ornithine decarboxylase gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003 24;100(13):7859-7864.
57. Milsom J.W.: Patogenia del cáncer colorrectal. *Clinicas Quirúrgicas N.A.*, 1993,73(1):1-12.
58. Müller A.D., Sonnenberg A.: Prevention of colorectal cancer by flexible endoscopy and polypectomy. *Ann Intern Med* 1995;123:904-910.
59. Moran EM. Epidemiological and clinical aspects of nonsteroidal antiinflammatory drugs and cancer risks. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 2002;21(2):193-201.
60. Nakaji S, Shimoyama T, Umeda T, et al. Dietary fiber showed no preventive effect against colon and rectal cancers in Japanese with low fat intake: an analysis from the results of nutrition surveys from 23 Japanese prefectures. *BMC Cancer*. 2001;1(1):14. Epub 2001 2001 Oct 29.
61. Nishino H, Tokuda H, Murakoshi M, et al. Cancer prevention by natural carotenoids. *Biofactors*. 2000;13(1-4):89-94.
62. Perdigon G, de Moreno de LeBlanc A, Valdez J et al. Role of yoghurt in the prevention of colon cancer. *Eur J Clin Nutr*. 2002 Aug;56 Suppl3:S65-68.
63. Peterson KA, DiSario JA. Secondary prevention: screening and surveillance of persons average and high risk for colorectal cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2002 Aug;16(4):841-865.
64. Rao CV, Newmark HL, Reddy BS. Chemopreventive effect of farnesol and lanosterol on colon carcinogene. *Cancer Detect Prev*. 2002;26(6):419-425.
65. Rayyan Y, Williams J, Rigas B. The role of NSAIDs in the prevention of colon cancer. *Cancer invest*.2002;20(7-8):1002-1011.
66. Reddy B.S, Engle A, Simi B, et al. Effect of dietary fiber on colonic bacterial enzymes and bile acids in relation to colon cancer. *Gastroenterology* 1992; 102 (5): 1475-1482.
67. Rex D K, Johnson D A, Lieberman D A, et al. Colorectal cancer prevention 2000: screening recommendations of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95(4): 868-877.
68. Ries L. A, Wingo P. A, Miller D. S. et al. The annual report to the nation on the status of cancer 1973- 1997, with a special section on colorectal cancer. *Cancer* 2000 may 15; 88 (10): 2398-2424.
69. Robinson M H, Hardcastle J D, Moss S M, et al. The risks of screening: data from the Nottingham randomised controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Gut* 1999; 45: 588-592.
70. Rubin D T, Hanauer S B. Screening and surveillance for individuals with inflammatory bowel disease. *Semin Colon and Rectal Surg* 2000; vol 11(1) march:34-40.

71. Ruo L, Guillem J G. Screening and surveillance for familial adenomatous polyposis and hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Semin Colon and Rectal Surg* 2000; vol 11(1) march: 21-33.
72. Sandler RS, Halabi S, Baron JA et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2003 May 8;8(19):1939.
73. Schatzkin A, Lanza E, Corle D. Et al. Lack of efect of a low- fat, high-fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2000; 342: 1149-55.
74. Schrag D, Weeks J. Costs and cost-effectiveness of colorectal cancer prevention and therapy. *Semin Oncol* 1999; 26: 561-568.
75. Selby J.V., Friedman G.D., Quesemerry C.P. et al.: Effect of fecla occult blood testing on mortality from colorectal cancer. A case control study. *Ann Intern Med* 1993;118:16.
76. Selby J.V., Friedman G.D., Quesemerry C.P. et al.: A case control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1992;326:653-657.
77. Selby J.V., Friedman G.D., Collen M.F.: Sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer: The Kaiser Permanente Multiphasic Evaluation study. *J.Clin. Epidemiol.* 1988;41:427-434.
78. Shike M. Diet and lifestyle in the prevention of colorectal cancer: an overview. *Am. J. Med.* 1999; jan.25; 106 (1 A): 115-55.
79. Solomon M.J., McLeod R.S.: Estrategias de investigación primaria del cáncer colorrectal. *Clínicas Quirúrgicas de N.A.* 1993;73(1):33-51.
80. Sonnenberg A, Delco F, Inadomi J M. Cost-effectiveness of colonoscopy in screening for colorectal cancer. *Ann Intern. Med* 2000; 133: 573-584.
81. Staib L, Link KH, Beger HG. Follow-up in colorectal cancer: cost-effectiveness analysis of established and novel concepts. *Langenbecks Arch Surg.* 2000 Oct;385(6):412-420.
82. Steinbach G, Lynch P, Phillips R. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous poliposis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1946-52.
83. Sturmer T, Glynn R.J, Lee I.M, et al. Aspirin use and colorectal cancer: post-trial follow up data from the physicians' health study. *Ann. Intern. Med.* 1998 may. 1; 128 (9): 713-20.
84. Strul H, Elyakim R, Halpern ZET AL.Prevention and early detection of colorrectal cancer in average risk population-summary of a meeting and Israeli gastroenterology poli. *Harefuah* 2003 Mar;142(3):223-226.
85. Thorson A G, Faria J. Familial adenomatous polyposis, hereditary nonpolyposis colon cancer and familial risk. What are the implications for the surgeon? *Surg Oncol Clin of North Am* 2000;October vol.9 (4):683-697.
86. Tobar Federico: Para qué sirve la economía de la salud? *Gestión en Salud.* 2002;Año 1,Nº 3, Abril:36-43.
87. Winawer S, Fletcher R, Miller L. et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997; 112: 594-642.
88. Winawer S. Natural history of colorectal cancer. *Am. J. Med.*1999; 106 (1A): 3S-6S.
89. Winawer S.J.,Flehinger B.J.,Schottenfeld D., et al. Screening for colorectal cancer with faecal occult blood test and sigmoidoscopy. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1311-1318
90. Winawer S, Stewart E T, Zauber A, et al. A comparison of colonoscopy and double- contrast barium enema for surveillance after polypectomy. *N Engl J Med* 2000; 342: 1766-72.
91. Winawer S.J., Zauber A.G.,O'Brien M.J., et al: Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnose adenoma tous polyps. *N Engl J Med* 1993;328:901-906.

Información por Internet:

92. <http://www.ops.org.ar/> Organización Panamericana de la Salud/ Organización Mundial de la Salud:
93. [http://www.paho.org/OMS-OPS Washington](http://www.paho.org/OMS-OPS_Washington)
94. www.msal.gov.ar/ Ministerio de Salud. Argentina
95. www.nci.nih.gov/ National Cancer Institute (EEUU):
96. www.cancer.org/ American Cancer Society:
97. www.cdc.gov/cancer/screenforlife o <http://www.medicare.gov/> Campaña Nacional contra el Cáncer colorrectal "Screen for Life" EEUU:
98. www.doh.gov.uk/nsc/index.htm/ United Kingdom Screening Committee.
99. www.mayohealth.org/ Mayo Clinic (EEUU):
100. www.clevelandclinic.org/ Cleveland Clinic (EEUU):
101. www.gastro.org/ American Gastroenterological Association
102. www.fascrs.org/ American Society of Colon and Rectal Surgeons
103. www.coloproctologia.com.ar/biblioteca/prevcaColo.htm Prevención del cáncer colorrectal. ¿Cómo y cuándo? Gualdrini, U.A.
104. www.gastrohvm.medynet.com/cccr.htm Cribado del cáncer colorrectal mediante detección de sangre oculta en heces. Caunedo Alvarez A., Rodríguez Tiles M., Herreras E. y col.
105. www.sitiomedico.com.uy/artnac/2002/02/25a.htm Screening del cáncer colorrectal. Sosa L.
106. www.estarinformado.com.ar/pag%20salud/salud94.htm Cómo prevenir el cáncer de colon
107. www.24.232.114.45/CRMF2002%20clase%2012%20/ Shapira M. Control de salud en el paciente anciano.